

Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Case report Open Access

Cancer medular de colon – formă rară, subdiagnosticată

E. Târcoveanu, N. Vlad, M. Danciu, Ana–Maria Axentoi, Delia Florina Rusu Andrieși, Felicia Crumpei, A. Vasilescu, C. Bradea
Clinica I Chirurgie, Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon Iași, Universitatea de Medicină și Farmacie” Grigore T. Popa” Iași.

Abstract. Colon medullary cancer – rare, underdiagnosed form. Medullary carcinoma (CM) is a rare subtype of colorectal cancer that accounts for 2-3% of all colorectal cancers. Colon CM is more common in older women, is located on the right colon and rarely gives lymph node metastases, and has a relatively favorable prognosis. CM does not have a glandular structure like adenocarcinoma, it is characterized histologically by sheets of malignant cells with vesicular nuclei, prominent nucleoli and abundant eosinophilic cytoplasm, with an abundant infiltration of lymphocytes and neutrophilic granulocytes. It resembles a poorly differentiated or undifferentiated, or neuroendocrine carcinoma, from which it can be differentiated immunohistochemically. CM has a high level of microsatellite instability (MSI) and loss of the MLH1 homologue as well as PMS2 with a better prognosis than poorly differentiated or undifferentiated adenocarcinoma. Abnormalities of the genes involved in DNA mismatch-repair (MMR) are also incriminated. We report a case of medullary carcinoma of the cecum, in a 73-year-old woman, who benefited from right hemicolectomy with wide lymphadenectomy, interpreted macroscopically as a neuroendocrine tumor, but which immunohistochemically proved to be medullary carcinoma, a fact that constituted a diagnostic challenge; the patient survives two years postoperatively without relapses or metastases. A short review of the specialized literature is made. CM is underdiagnosed because morphological diagnosis is difficult, CM is difficult to differentiate from undifferentiated carcinomas, neuroendocrine tumors, lymphomas.

Keywords: Colon cancer; Immunohistochemistry; Medullary carcinoma;

Carcinomul medular (CM) de colon este un subtip rar, distinct de cancer colonic care nu are structură glandulară ca adenocarcinomul, este caracterizat histologic prin trabecule și insule de celule maligne cu nuclei veziculari, nucleoli proeminenți și citoplasmă eozinofilă abundentă, cu o infiltrație abundentă de limfocite și neutrofile în stromă. Se aseamănă cu un carcinom slab diferențiat și nediferențiat, sau neuroendocrin, de care poate fi diferențiat imunhistochimic.

Incidența MC este estimată la 0,03% din toate carcinoamele colorectale (CRC) [1,2]. CM este de două ori mai răspândit la femeile de vârstă mijlocie, se localizează pe colonel drept și dă mai rar metastaze limfoganglionare.

Prezentăm un caz rar de CM, interpretat macroscopic ca tumoră neuroendocrină, dar care s-a dovedit

Corresponding author: Nuțu Vlad e-mail: nutu.vlad@gmail.com
Received March,19, 2024; **Accepted** June 1, 2024; **Published** June 30, 2024
Citation: Târcoveanu E., Vlad N., Danciu M., Axentoi Ana–Maria, Crumpei Felicia, Rusu Andrieși Delia Florina Vasilescu A., C. Bradea: Colon medullary cancer – rare, underdiagnosed form. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2024; 20 (2): 155– 162, [Article in Romanian]. DOI:10.7438/JSURG.2024.02.08
Copyright: © 2024 Tarcoveanu E. et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

imunhistochimic un cancer medular, fapt ce a constituit o provocare de diagnostic.

O femeie de 73 de ani cu antecedente de histerectomie pentru fibrom pe cale clasică, hipertensiune arterială, steatoză hepatica, hiperlipidemie și sindrom depresiv a prezentat un istoric de trei luni de agravare progresivă a durerilor abdominale în hipocondrul drept. Durerea a iradiat spre spate și a fost asociată cu tulburări de tranzit și distensie abdominală. Pacienta a raportat, de asemenea, oboseală și scădere în greutate. Bolnava este internată în urgență la Piatra Neamț, unde examenul CT și colonoscopia cu biopsie identifică un cancer de colon drept nediferențiat. Se transferă în clinica noastră pentru tratament chirurgical.

Examenul fizic a arătat o sensibilitatea abdominală difuză la palpare în cadranul superior drept. Evaluarea de laborator a fost irelevante, ACE normal. Radiografia toracică pune în evidență plămâni fără leziuni evolutive, desen pulmonar accentuat bilateral, buton aortic cu un contur calcificat, cord morfologic normal, modificări artrozice ale coloanei vertebrale dorsale. Ecografia abdominală efectuată în clinica noastră arată ficat steatozic omogen fără metastaze, iar în flancul drept se descoperă o formațiune solidă în cocardă de 55/33 mm pe aria de proiecție colonului drept (Fig. 1).

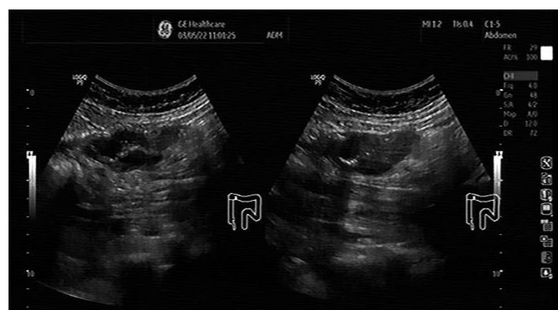


Fig. 1. Ecografie abdominală: în flancul drept se descoperă o formațiune solidă în cocardă de 55/33 mm pe aria de proiecție colonului drept

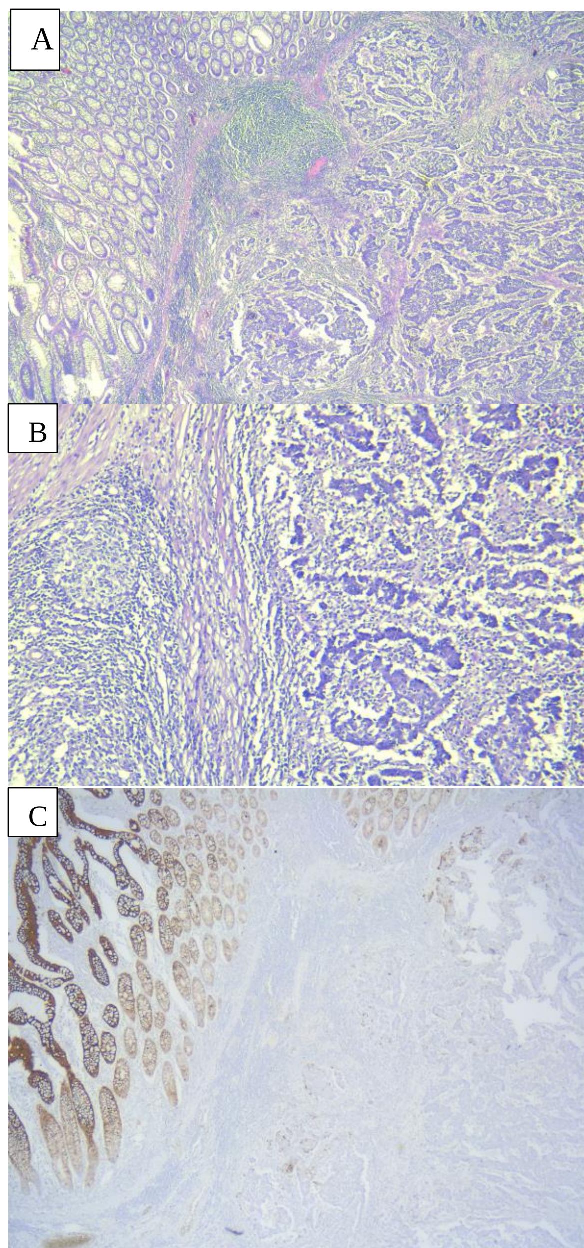
Tomografia computerizată (CT) a abdomenului și pelvisului cu substanță de contrast a arătat îngroșarea parietală circumferențială a cecului cu diametrul de 38 mmm. pe o lungime de 52 mm. cu priză de contrast importantă.

Colonoscopia identifică la 110 cm de marginea anală o formațiune tumorală vegetantă cu aspect infiltrativ. Biopsia colonoscopică arată un carcinom de colon nediferențiat.

După pregătirea colonului se intervine chirurgical prin laparotomie mediană (abdomen operat cicatricial)i se evidențiază la nivelul cecului o formațiune tumorală semicircumferențială de 6 cm lungime, dezvoltată preponderent la nivelul peretelui anterior. Se practică ileohemicolectomie dreaptă cu limfadenectomie largă, ablația marelui epiploon și restabilirea tranzitului prin anastomoză ileotransversă latero-laterală. Piesa extirpate este constituita din cec și colon de 23 cm lungime, fragment ileon de 11 cm lungime; apendice de 5 cm lungime si mare epiplon de 10,5/8/1,7 cm. Pe topografia cecului se constata o formațiune tumorala semicircumferentială, ulcero-vegetanta de 1 cm grosime si 6 cm lungime, ce se dezvolta preponderent la nivelul peretelui anterior, implica versantul colonic al valvei ileo-cecale si orificiul apendicular. Pe secțiuni, formațiunea tumorală prezinta aspect compact, are o culoare alb-cenușie, consistență fermă. Seroasa corespunzătoare formațiunii tumorale este ușor retractată și îndurată ca într-o tumoră neuroendocrină. Marginea de rezecție chirurgicală este situata la distanța de formațiunea tumorală. Evoluția postoperatorie este favorabilă cu externare a 6-a zi post operator.

Examenul microscopic arată o proliferare tumorală carcinomatoasă ulcerată, infiltrativă la nivelul tunicii musculare proprii, fără interesarea țesutului adipos subseros. Procesul tumoral prezintă arhitectură cordonală și trabeculară. Celulele tumorale sunt de talie medie, rotund-poligonale, cu limite distincte și citoplasma eozinofilă. Nucleii sunt pleomorfi, veziculoși, cu nucleoli evidenți sau cu cromatină condensată, cu activitate mitotică evidentă (aproximativ 16 mitoza/2 mm^2). La nivelul frontului de invazie se identifică aproximativ 11 muguri tumorali /0.785 mm^2 (Bd3 înalt). Stroma prezintă fibroză și abundent infiltrat inflamator limfo-plasmocitar intra- și peritumoral, dispus difuz și nodular, cu formare de centri germinativi (Fig. 2A, 2B). Se remarca embolii tumorale in vasele limfatice. Nu se remarcă infiltrare

tumorală perineurală și nici embolii tumorale în vasele de tip venos extra parietale. Nu se remarcă necroză tumorală. Proliferarea tumorală se dezvoltă la nivelul cecului și infiltrează valvula ileo-cecală și baza apendicelui, fără invazie la nivelul ileonului terminal. Au fost examinați 38 de limfonoduli loco-regionali care prezintă histiocitoză sinusală, fără metastaze. Tranșele proximală (ileală) și distală (colonică) nu prezintă infiltrare tumorală.



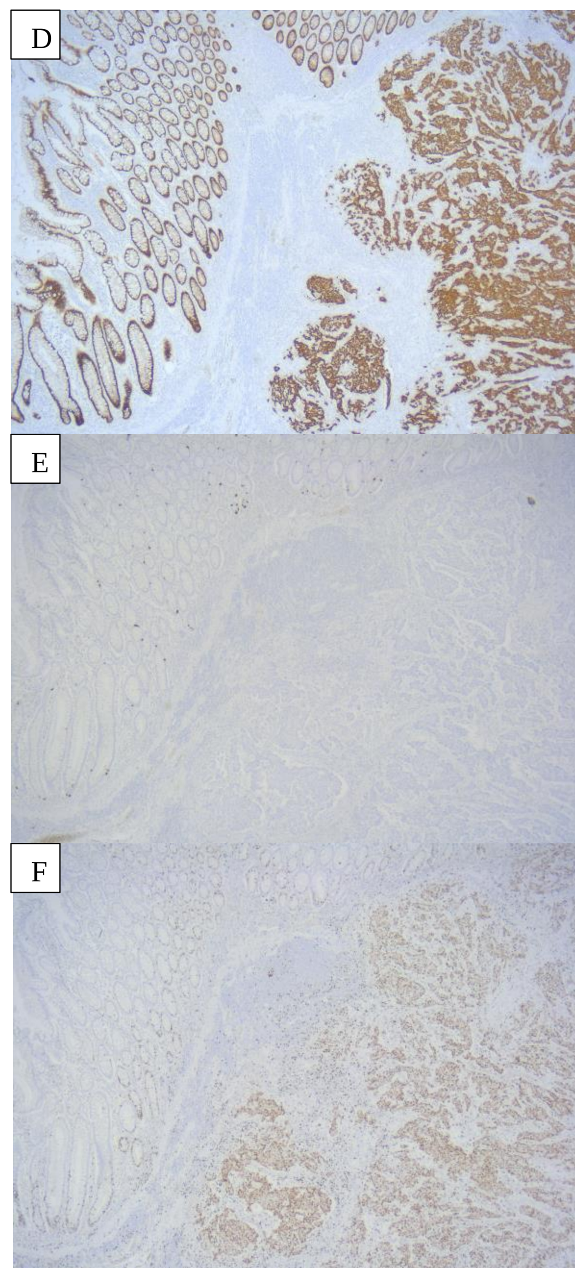


Fig. 2: Carcinom medular de colon: (A) stroma desmoplazică ce include abundent infiltrat inflamator limfoid ce realizează foliculi limfoizi (HE, x25); (B) arhitectură cordonală și trabeculară și stromă limfoidă abundentă (B; HE, x100). Teste imunohistochimice: (C) CK20 pozitiv focal (IHC, anticorpi anti-CK20; x25), (D) CDX2 intens pozitiv difuz în celulele tumorale (IHC, anticorpi anti-CDX2; x25), (E) Chromogranin A negativ ((IHC, anticorpi anti-Chromogranin; x25), (F) Ki67 pozitiv în majoritatea celulelor tumorale (IHC, anticorpi anti-MIB1; x25)

Se realizează **teste imunohistochimice** care arată CK 20 pozitiv focal în grupuri mici de celule tumorale (Fig. 2C), CDX2 intens pozitiv difuz în celulele tumorale (Fig. 2D), Synaptophysin și Chromogranin A (Fig. 2E) sunt negative în celulele tumorale, Ki67 este pozitiv difuz in aproximativ 80% din celulele tumorale (Fig. 2F). Aspectele morfologice corelate cu cele imunohistochimice corespund unui carcinom medular de cec, ulcerat, infiltrativ. pT2N0 LIV0Pn0 Bd3 R0.

Se propune bolnavei în comisia multidisciplinară chimioterapia adjuvantă pe care o refuză. Controlată la un an și doi ani clinic și imagistic nu prezintă recidivă locală sau metastaze la distanță.

CT abdominal de control cu substanță de contrast efectuată recent arată un ficat fără metastaze, fără adenopatii andomino-pelvine, hemicolectomie dreaptă cu ileotransversoanastomoză funcțională, fără îngroșări parietale colonice, fără niciun semn de recidivă (Fig. 3).



Fig 3. CT abdominal de control cu substanță de contrast arată un ficat fără metastaze, fără adenopatii andomino-pelvine, hemicolectomie dreaptă cu ileotransversoanastomoză funcțională, fără îngroșări parietale colonice, fără niciun semn de recidivă. CA 19-9 este de 30,58U/mL și ACE este de 42,37U/l, deci valori normale.

Discuții.

În 1977, Gibbs [cit 3] a descris „carcinoamele nediferențiate” ale intestinului gros, în cadrul cărora a existat un subgrup de tumori solide, care tindea să crească la o dimensiune mare și aveau un prognostic bun. Jessurun et al. și Ruschoff et al. [cit 3] au strâns seri mici de 11 și respectiv 13 cazuri și au propus termenul „carcinom medular” (CM) pentru a le distinge de alte cancere colorectale solide. Aceste descrieri au coincis cu descoperirea instabilității microsatelite (rate crescute de mutații intragenice în secvențele ADN repetate, fenomen cunoscut sub denumirea de instabilitate microsatelită - MSI) în cancerul colorectal. O asociere între CM și MSI a fost recunoscută și mai multe studii ulterioare care au sugerat că atât histologia medulară, cât și MSI sunt indicatori de prognostic favorabil și în cancerul colorectal [cit 3].

Constatările clinicopatologice ale CM nu sunt pe deplin elucidate. Pyo et al. au realizat o meta analiză ce a cuprins 21469 cancere colorectale din 16 studii eligibile, din care au selectat 462 CM (incidență estimată a MC de 0,027). CM a apărut frecvent la femei, pe colonul drept, cu interesare mai rară a ganglionilor limfatici. CM a avut o rată MMRd mai mare, o rată mai mare a mutațiilor BRAF (V600E) și o rată mai mică a mutațiilor KRAS decât carcinomul slab sau nediferențiat și adenocarcinomul convențional. Pacienții cu MC au avut o rată de supraviețuire globală semnificativ mai bună . Cu toate acestea, nu a existat o diferență semnificativă a ratei de supraviețuire globală între CM și formele mai sus amintite. [1].

Carcinomul medular de colon este un fenotip histologic unic și distinct, cu relevanță prognostică specifică și patogeneză moleculară, recunoscut în clasificarea OMS din 2019 [2], care afirmă că CM este compus din "sheets of malignant cells with vesicular nuclei, proeminent nucleoli, and abundant eosinophilic cytoplasm, exhibiting proeminent infiltration by lymphocytes and neutrophilic granulocytes." El este subdiagnosticat pentru că diagnosticul morfologic este dificil greu de diferențiat de carcinoamele nediferențiate, tumori neuroendocrine, limfoame. Studiul lui Lee și colab. arată că există un spectru larg de morfologie „medulară" în cancerul colorectal și există forme intermediare frecvente între carcinomul medular și carcinomul convențional slab diferențiat [3]. Carcinoamele medulare nu exprimă markeri imun histochimici neuroendocrini. [2].

Cancerul medular colonic este asociat cu instabilitatea micro sateliților, cel mai frecvent pierderea MLH1 indicând proteinele deficitare în repararea ADN. Diagnosticul este o provocare deoarece nu prezintă modelul histologic obișnuit. Colorația imunohistochimică arată, de asemenea, constatări neobișnuite, cum ar fi negativitate pentru CD20 și CDX2. [4].

După Lee jumătate sau mai mult de jumătate din tumoră trebuie sa prezinte următoarele 5 caracteristici: 1. Tumoră solidă sau imbricată; 2. O margine tumorală generală circumscrisă; 3. O stromă celulară bogată în limfocite, ce poate fi însoțită de neutrofile abundente; 4. Celule tumorale uniforme cu aspect sincițial, citoplasma caracteristic eozinofilă sau amfofilă; 5. Limfocite vizibile infiltrante tumorale (adesea >30 TIL/HPF). Un carcinom medular poate fi însoțit de oricare dintre celelalte tipuri histologice convenționale sau neconvenționale de carcinoame colorectale (inclusiv focare cu caracteristici medulare. [3]. Dintre variantele histologice ale CCR, CM este un fenotip rar, cu o incidență estimată la 0,003 % din toate carcinoamele colorectale [5]. Studiile anterioare au arătat că pacienții cu CM sunt frecvent femei în vârstă, iar localizarea cea mai frecventă este cecumul sau colonul ascendent [5]. Tumora are un model de creștere expansiv și este cel mai adesea diagnosticată într-un stadiu avansat (T3 sau T4). În plus, se raportează că mai puțini pacienți prezintă metastaze la ganglioni limfatici la momentul diagnosticului (5).

CM al colonului diferă de adenocarcinom în ceea ce privește caracteristicile clinice și imunohistochimice. Datorită prezentării histopatologice atipice, colorarea imunohistochimică și diagnosticul morfologic sunt necesare pentru un diagnostic precis. În plus, este foarte frecvent asociat cu MSI ridicată. CM cunoscut anterior drept „carcinom cu celule mari minim diferențiat", deoarece este similar morfologic cu carcinomul nediferențiat are celulele tumorale proliferative, cu citoplasmă abundentă și nucleoli proeminenți ce pot invada structurile înconjurătoare. Organizația Mondială a Sănătății descrie în continuare că celulele din CM sunt aranjate în foi și nu au structura glandulară a adenocarcinomului colonic. Este puternic legat de instabilitatea micro sateliților, dar are o supraviețuire mai mică decât adenocarcinomul colonic cu instabilitate microsatelitară. [6]. Nu există criterii de diagnostic precise fără imunohistochimie. Histologia singură nu poate diferenția întotdeauna CM de adenocarcinomul slab diferențiat, deoarece în ambele celule tumorale nu au structură glandulare. Testele imun histochimice sunt importante în confirmarea diagnosticului. CM are un nivel ridicat de instabilitate a micro sateliților (MSI) și pierderea omologului MLH1, cât și a PMS2 cu prognostic mai bun decât adenocarcinomul slab sau nediferențiat [7,8,9,10]. Sunt incriminate și anomalii ale genelor implicate în ADN mismatch-repair (MMR). În general este sub diagnosticat [11].

Clinic, majoritatea bolnavilor se internează cu semne nespecifice ale cancerului de colon, cum ar fi melena, dureri abdominale, tulburări de tranzit, rareori tumoră abdominală palpabilă [5]. Pacienta noastră a prezentat simptome nespecifice: dureri abdominale și scădere în greutate, determinate de apariția unei

tumori a colonului drept, așa cum se observă în majoritatea cazurilor [1]. Rareori bolnavii se internează în urgență cu o complicație a cancerului de colon. Astfel este raportat un caz de invaginație colo-colică a unghiului stâng, internat cu rectoragie [12] sau un caz de ocluzie intestinală prin obstrucție cecală [13].

Într-o analiză populațională a lui Thirunavukarasu et al., ce însumează 74 bolnavi diagnosticați cu CM, doar 10% au prezentat boală metastatică în momentul diagnosticului[14]. Conform unei meta-analize a 16 studii, CM are o incidență mai mică a invaziei ganglionilor limfatici decât adenocarcinomul slab sau nediferențiat [1].

CM este tratată în mod similar cu adenocarcinomul de colon. Rezecția chirurgicală este utilizată pentru a trata bolile localizate, în timp ce chimioterapia este utilizată pentru a trata cancerul de colon avansat (pembrolizumab). Literatura recentă a arătat că, în comparație cu alte CRC cu instabilitatea micro sateliților, celulele tumorale din CM au un număr mai mare de celule T citotoxice, CD8+, PD-1 și a genelor interferon-gamma. Suprareglarea PD-1 poate avea potențiale beneficii terapeutice în viitor cu terapia anti-PD-1 [15].

Studiile au arătat că subtipul CM are un **prognostic** mai bun decât adenocarcinomul slab diferențiat și nediferențiat [11]. Deși nu este clar de ce CM are o supraviețuire globală mai bună, o explicație ar fi incidența scăzută a bolii metastatice la internare. În schimb un studiu mai vechi a constatat că pacienții cu CM au o supraviețuire la cinci ani de 40%, comparativ cu 59% în adenocarcinomul slab diferențiat [16]. În general astăzi supraviețuirea globală este comparabilă cu cea a adenocarcinomului colonic sporadic [17]. Serii mai mari dar care nu depășesc 100 cazuri estimează o supraviețuire de 93% la un an și de 74% la 2 ani după tratament chirurgical [18]. Karakuchi N. et al au raportat un caz de regresie spontană a unei tumori maligne de colon transvers care se încadrează în criteriile de diagnostic a unui CM de colon [19]. Saeki S et al raportează un rezultat foarte bun după colectomie transversă laparoscopică, urmată de chimioterapie pentru un CM de colon transvers , stadiul II ci MSI înalt. [20].

Lee et al. sugerează că un CM, nu poate fi privit ca un tip de tumoră distinct, având conotația unui rezultat clinic mai bun. Înainte de realizarea unui sistem de clasificare îmbunătățit, histologia medulară sub formă de „CM clasic" sau sub formă de „carcinom cu caracteristici medulare" trebuie privită doar ca un descriptor morfologic, iar semnificația sa să fie limitată la deficiența MMR (prin urmare, ghidând testarea MMR ulterioară). Același autor propune menținerea clasificării tumorilor solide de colon în cele 3 categorii (CM, carcinom cu caracteristici medulare și carcinom nediferențiat - PDC). Diagnosticul de carcinom medular, așa cum este aplicat în prezent, poate servi doar ca un descriptor morfologic care indică o probabilitate crescută de deficiență de nepotrivire-reparare ADN (MMR). Sunt necesare dovezi suplimentare, inclusiv un sistem de clasificare mai obiectiv, înainte ca un carcinom medular să fie socotită ca o entitate distinctă cu relevanță prognostică. [3].

În concluzie:

Carcinomul medular (CM) este un subtip rar de cancer colorectal, mai frecvent întâlnit la femeile în vârstă, se localizează pe colonul drept, dă mai rar metastaze limfoganglionare, și are un prognostic relativ favorabil.

CM nu are structură glandulară ca adenocarcinomul, este caracterizat histologic prin straturi de celule maligne cu nuclei veziculari, nucleoli proeminenți și citoplasmă eozinofilă abundentă, cu o infiltrație abundentă de limfocite și granulocite neutrofile. Se aseamănă cu un cancer slab diferențiat sau nediferențiat, sau neuroendocrin, de care poate fi diferențiat imunhistochimic.

CM constituie o provocare de diagnostic. CM este sub diagnosticat pentru că diagnosticul morfologic este dificil,

Sunt necesare sisteme noi de clasificare mai obiective, înainte ca un carcinom medular să fie socotit ca o entitate distinctă cu relevanță prognostică favorabilă.

Declarația de conflict de interese. Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele și informațiile prezentate în articol. Un consimțământ informat a fost obținut înainte de operație, în timp ce un consimțământ scris pentru a fi publicat cazul a fost obținut ulterior.

Bibliografie

1. Pyo JS, Sohn JH, Kang G. Medullary carcinoma in the colorectum:a systematic review and meta-analysis. Hum Pathol. 2016;53:91–96.
2. Abada E, Jang H, Kim S, Abada O, Beydoun R. Medullary colonic carcinomas present with early-stage disease and do not express neuroendocrine markers by immunohistochemistry. Ann Gastroenterol. 2023 May-Jun;36(3):321-326. doi: 10.20524/aog.2023.0792. Epub 2023 Apr 6. PMID: 37144022; PMCID: PMC10152809.
3. Lee LH, Yantiss RK, Sadot E, et al. Diagnosing colorectal medullary carcinoma:interobserver variability and clinicopathological implications. Hum Pathol. 2017;62:74–82.
4. Osama MA, Dhawan S, Kumar A. A Case of Medullary Carcinoma of Colon Morphologically Resembling Non-Hodgkin's Lymphoma. Indian J Surg Oncol. 2024 Mar;15(1):177-180. doi: 10.1007/s13193-023-01872-z. Epub 2024 Jan 5. PMID: 38511022; PMCID: PMC10948686
5. Fatima Z, Sharma P, Youssef B, Krishnan K. Medullary Carcinoma of the Colon: A Histopathologic Challenge. Cureus. 2021 Jun 22;13(6):e15831. doi: 10.7759/cureus.15831. PMID: 34327072; PMCID: PMC8301270.
6. Gómez-Álvarez MA, Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, Padilla-Rosciano A, Ruiz-García EB, López-Basave HN, Calderillo-Ruiz G, Aguilar-Romero JM, Domínguez-Rodríguez JA, Herrera-Gómez Á, Meneses-García A. Medullary colonic carcinoma with microsatellite instability has lower survival compared with conventional colonic adenocarcinoma with microsatellite instability. Prz Gastroenterol. 2017;12(3):208-214. doi: 10.5114/pg.2016.64740. Epub 2016 Dec 20. PMID: 29123583; PMCID: PMC5672702.
7. Cunningham J, Kantekure K, Saif MW. Medullary carcinoma of the colon: a case series and review of the literature. In Vivo. 2014 May-Jun;28(3):311-4. PMID: 24815832.
8. Romanzi A, Centonze G, Sabella G, et al. Colorectal medullary carcinoma: heterogeneous presentations of a rare clinico-pathological entity. Report of two cases. Tumori Journal. 2022;108(6):NP20-NP25. doi:10.1177/03008916221082996
9. Colarossi L, Aiello E, Piombino E, Memeo L. Medullary Carcinoma of the Gastrointestinal Tract: Report on Two Cases with Immunohistochemical and Molecular Features. Diagnostics (Basel). 2021 Sep 27;11(10):1775. doi: 10.3390/diagnostics11101775. PMID: 34679473; PMCID: PMC8534691.
10. Martinotti M, Cirillo F, Ungari M, Tanzi G, Rolando G, Tarasconi A, Ranieri V, Aulisa P, Vismarra M, Rovatti M, Trombatore M. Microsatellite Instability in Medullary Carcinoma of the Colon. Rare Tumors. 2017 Mar 30;9(1):6541. doi:

10.4081/rt.2017.6541. PMID: 28458789; PMCID: PMC5391516.

11. Scott N, West NP, Cairns A, Rotimi O. Is medullary carcinoma of the colon underdiagnosed? An audit of poorly differentiated colorectal carcinomas in a large national health service teaching hospital. Histopathology. 2021 Jun;78(7):963-969. doi: 10.1111/his.14310. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33247957.
12. Jain S, Jain A, Onizuka N, Boukhar SA. A rare case of medullary carcinoma of the colon presenting as intussusception in an adult with rectal bleeding. Hawaii J Med Public Health. 2014 Nov;73(11):348-52. PMID: 25414804; PMCID: PMC4238122.
13. Al-Ishaq F, Al-Dhaheri M, Toffaha A, Awad S, Rizvi S, AbuNada M, Kurer M. Colonic medullary carcinoma: an exceedingly rare type of colorectal malignancy: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2023 Oct 18;17(1):434. doi: 10.1186/s13256-023-04160-0. Erratum in: J Med Case Rep. 2023 Nov 1;17(1):483. PMID: 37849007; PMCID: PMC10583308.
14. Thirunavukarasu P., Sathaiah M., Singla S., Sukumar S., Karunamurthy A., Divya K., Kenneth P., Herbert K. W. L., Kevin Z,. David K., Bartlett L.: Medullary carcinoma of the large intestine: A population based analysis. Int. J. Oncology 2010, oct., 901 -907, https://doi.org/10.3892/ijo_00000741
15. Friedman K, Brodsky AS, Lu S, Wood S, Gill AJ, Lombardo K, Yang D, Resnick MB. Medullary carcinoma of the colon: a distinct morphology reveals a distinctive immunoregulatory microenvironment. Mod Pathol. 2016 May;29(5):528-41. doi: 10.1038/modpathol.2016.54. Epub 2016 Mar 11. PMID: 26965581.
16. Wick MR, Vitsky JL, Ritter JH, Swanson PE, Mills SE. Sporadic medullary carcinoma of the colon: a clinicopathologic comparison with nonhereditary poorly differentiated enteric-type adenocarcinoma and neuroendocrine colorectal carcinoma. Am J Clin Pathol. 2005 Jan;123(1):56-65. PMID: 15762280.
17. Knox RD, Luey N, Sioson L, Kedziora A, Clarkson A, Watson N, Toon CW, Cussigh C, Pincott S, Pillinger S, Salama Y, Evans J, Percy J, Schnitzler M, Engel A, Gill AJ. Medullary colorectal carcinoma revisited: a clinical and pathological study of 102 cases. Ann Surg Oncol. 2015 Sep; 22(9): 2988-96. doi: 10.1245/s10434-014-4355-5. Epub 2015 Jan 9. PMID: 25572685.
18. Plummer PD, Yglesias B, Giuseppucci P. Stage II Medullary Carcinoma of the Colon: A Surgery Case Report. Cureus. 2023 Dec 17;15(12):e50674. doi: 10.7759/cureus.50674. PMID: 38229786; PMCID: PMC10790957.
19. Karakuchi N, Shimomura M, Toyota K, Hinoi T, Yamamoto H, Sadamoto S, Mandai K, Egi H, Ohdan H, Takahashi T. Spontaneous regression of transverse colon cancer with high-frequency microsatellite instability: a case report and literature review. World J Surg Oncol. 2019 Jan 15;17(1):19. doi: 10.1186/s12957-018-1552-x. PMID: 30646898; PMCID: PMC6334436.

Saeki S, Maeda Y, Nishida Y, Kitamura Y, Ando S, Yamamoto T. [A Case of Medullary Carcinoma of the Colon]. Gan To Kagaku Ryoho. 2023 Apr;50(4):511-513. Japanese. PMID: 37066471.